

THESIS

MUNICH

1965

✓
Ex

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. W. SEITZ

EINFLUSS DES RAUCHENS AUF DIE FIBRINOLYTISCHE AKTIVITÄT
BEI PATIENTEN MIT OBLITERIERENDEN GEFÄSSERKRANKUNGEN DER
EXTREMITÄTEN.

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Lenore Lewald

aus

Erpel/Rhein, Rheinallee

M ü n c h e n

1 9 6 5



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154008_0138

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. W. SEITZ

EINFLUSS DES RAUCHENS AUF DIE FIBRINOLYTISCHE AKTIVITÄT
BEI PATIENTEN MIT OBLITERIERENDEN GEFÄSSERKRANKUNGEN DER
EXTREMITÄTEN.

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Lenore Lewald

aus

Erpel/Rhein, Rheinallee

M ü n c h e n

1 9 6 5

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Hess

Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. O. Hug

Tag der mündl.Prüfung: 6.7.1965

E i n l e i t u n g :

Der Begriff obliterierende Gefässerkrankungen umfasst die Krankheitsbilder, bei denen es durch organische Gefäßveränderungen zu Lumeneinengungen und schließlich mit oder ohne Thrombose zu Gefäßverschlüssen kommt. Die entzündliche Verlaufsform, die Endangitis obliterans wird von der mehr chronisch verlaufenden Arteriosklerose unterschieden. Man findet die organischen Gefäßveränderungen vorwiegend in den Arterien, da je - doch auch gleichartige Veränderungen, wenn auch selten, in den Venen beobachtet werden, gibt man der Bezeichnung Angiopathie den Vorzug vor Arteriopathie.

Über die Ursache der im arteriellen Gefäßsystem zu Verschlüssen führenden Veränderung ist man sich bis heute noch im unklaren. Fest steht, dass diese Leiden einen hohen Prozentsatz der Krankheits- und Todesursachen ausmachen.

Diese Obliterationen können universell im arteriellen System auftreten und führen dort, wo sie zu einer höhergradigen Einengung oder Verschluss führen, zu einer Mangel durchblutung des betreffenden Organs. Diese Mangel durchblutung kann der Organismus bis zu einem gewissen Grade kompensieren. Nimmt die arterielle Minderdurchblutung aber erheblich zu, dann kommt es zu einem fokalen Zellschaden, der zum Beispiel am Herzen als Infarkt, an den Hirngefäßen als apoplektischer Insult in Erscheinung tritt. Eine verminderte Durchblutung der Niere ist der Grund, dass sich manchmal schon bei jungen Patienten ein Hochdruck manifestiert. Kommt es zu Gefäßveränderungen an den Arterien der Arme und Beine, so führt dieses bei leichteren Graden zur Claudikatio intermittens, bei schwereren Graden mit ungenügender Ausbildung eines Kollateralkreislaufes zur Gangrän, wobei als Therapie nur noch die Amputation infrage kommt.

Diese Veränderungen betreffen nicht nur alte Leute, sie können schon sehr früh beginnen, was eine Statistik von gefallen amerikanischen Soldaten im Koreakrieg zeigte. Hier wurden bei im Durchschnitt 22 - jährigen, bei 77 % arteriosklerotische Veränderungen an den Coronarien festgestellt.

Über die Ätiologie und Pathogenese weiss man trotz weltweiter Forschung noch nichts sicheres. Es steht noch nicht einmal fest, ob diese Leiden primär an der Gefässwand beginnen, oder vom Blut her ihren Ausgang nehmen. Der Kliniker Hess stimmt mit dem Pathologen Mittelmeier darin überein, dass die verschiedenen Verlaufsformen dieser Gefässerkrankungen als eine nosologische Einheit betrachtet werden können, und dass es von endogenen Momenten abhängt, ob die Erkrankung mehr akut im Sinne der Endangitis oder mehr chronisch im Sinne der Arteriosklerose verläuft, das heisst, dass es sich hierbei um einen Krankheitsverlauf mit fliessenden Übergängen handelt.

Es wurde die Theorie aufgestellt, dass eine erbbedingte oder erworbene krankhafte Reaktionslage der Gefässe Voraussetzung für die Entstehung organischer Wandveränderungen ist. Eine solche erbbedingte Reaktionslage scheint bei einem grossen Teil der Bevölkerung vorhanden zu sein, was die Untersuchung an 22-jährigen amerikanischen Soldaten zeigte. Ebenso scheinen gemeinsame Lebensgewohnheiten diese Krankheitsbilder noch zu begünstigen, bei bestehender Disposition.

Die Untersuchungen an amerikanischen Soldaten im Koreakrieg zeigten ja, dass wohl zum grossen Teil in der männlichen Bevölkerung eine Disposition für diese Leiden zu finden ist. Das Krankengut dieser Klinik bestätigt auch die Annahme. Bis zum 45. Lebensjahr befällt fast ausschliesslich Männer diese Leiden, während Frauen in der Regel erst nach der Menopause erkranken, dann jedoch mit gleicher Häufigkeit wie das männliche Geschlecht.

Einige Autoren nehmen an, dass exogene Faktoren erst schädigend für die Gefässwand sind, wenn diese schon in einer gewissen Weise verändert ist. So spricht Ratschow von einer Sensibilisierung des Organismus durch artfremdes Eiweiss oder bakterientoxine, was eine Permeabilitätsstörung der Gefässwand zur Folge hat. Er glaubt, dass diese Grenzflächenschädigung erst die Vorbedingung dazu schafft, dass nun die krankhaften Noxen angreifen können.

Eine andere Theorie spricht von „funktionellen

Störungen im Endstrombahnbereich" in Form krankhafter Vasokonstriktionen oder Dilationen, die angeblich schon vor Auftreten der organischen Gefäßveränderungen vorhanden sein sollen. Von klinischer Seite wird diese Auffassung abgelehnt. Man beobachtet nämlich häufig bei jungen Frauen eine gewisse Gefäßlabilität und gerade diese bekommen kaum je eine universelle obliterierende Gefässerkrankung.

Wahrscheinlich sind schwere Infektionskrankheiten und andere exogene Einflüsse wie auch die Lebensweise an der Entwicklung der obliterierenden Gefässerkrankung mitbeteiligt. Nicht zu übersehen ist zum Beispiel die Tatsache, dass unter den kranken Patienten fast ausschliesslich Raucher zu finden sind, was auch Hess in seiner Statistik bestätigt. Der Prozentsatz der Nichtraucher ist so gering, dass sicher dem Rauchen eine nicht geringe Rolle zukommt.

Da man auch von klinischer Seite keine eigentliche Ursache für die obliterierenden Angiopathien angeben kann, werden sowohl endogene wie exogene Noxen diskutiert. Es ist vorstellbar, dass die Noxen indirekt über Veränderungen der Blutfette, der Haemodynamik und der Blutgerinnung zu Gefäßveränderungen führen.

Eine Störung im Lipoid- bzw. Lipoproteidkomplex mit Cholesterinablagerungen in der Gefäßwand wurde zuerst von Windhaus (1910) entdeckt, nachdem Jgnatowsky nach einseitigen Fütterungsversuchen am Kaninchen arterioskleroseähnliche Gefäßveränderungen beobachtet hatte. Die Versuche waren auch bei anderen Autoren reproduzierbar. Auf Grund dieser Beobachtung hat man die Arteriosklerose zum erstenmal mit dem Cholesterin in Verbindung gebracht.

Bei Untersuchungen am Patienten stellte Schettler bei Herzinfarktkranken eine signifikante Erhöhung des Serumcholesterins fest. Neuere Untersuchungen zeigten, dass die Veränderung nicht ausschliesslich das Cholesterin, sondern die Triglyceride des Blutes betreffen. Diese Feststellung berechtigt natürlich noch nicht zu dem Schluss, dass Lipoidveränderungen die Arteriosklerose herbeiführen. Sie können lediglich als ein begünstigender Faktor angesehen werden.

Fullerton fand, dass lipämische Seren eine hohe Koagulationsneigung aufweisen. Hier ist ein weiterer

wichtiger Faktor, dass durch erhöhte Blutgerinnung die Bildung wandständiger Thromben und damit die Begünstigung zu arteriellen Verschlüssen gegeben ist.

Die Hämodynamik ist ohne Zweifel für den Gefäss - prozess von grosser Bedeutung.

Rodbard konnte an Hand von flüssigkeitsdurchströmten Kunststoffröhren zeigen, dass allein physikalische Kräfte zu erheblichen Wandveränderungen in Form von Stenosierungen führen. Die Tatsache, dass die ersten Veränderungen meistens im Bereich abgehender Seitenäste zu finden sind, erklärt sich vielleicht daher, dass durch vermehrte Turbulenz des Blutstromes an diesen Stellen das Endothel vermehrt beansprucht wird.

Verlangsamte Strömungsverhältnisse, wie man sie in den Klappentaschen der Venen findet, sehen Mc Lachlin und Paterson als ursächlichen Grund für das Entstehen blander Thromben an. Auch für die Entstehung arterieller Thromben könnte die verlangsamte Blutströmung eine Rolle spielen. Bei bestehenden stenosierenden arteriellen Wandveränderungen sind vor und hinter dem Defekt ähnliche Strömungsverhältnisse gegeben wie an den Venenklappen. Dieses könnte Ursache einer erhöhten Neigung zur Blutgerinnung mit wandständiger Thromben und thrombotischer arterieller Verschlüsse sein.

Auch die Blutdruckerhöhung wird man als pathogenen Faktor nicht vernachlässigen dürfen. Es ist die Frage, ob der Blutströmung oder der Erhöhung des Blutdruckes eine grössere Bedeutung für das Entstehen obliterierender Angiopathien zukommt. Hess beschrieb unter seinem Krankengut 21 % Hypertoniker, wobei jedoch die Frage offen blieb, wie häufig Hypertonie schon vor Manifestwerden der Erkrankung bestanden hat.

Dass im Verlauf der obliterierenden Angiopathien das thrombotische Geschehen eine Rolle spielt ist kaum bestreitbar. Ob die Blutgerinnung allerdings nur für den endgültigen Verschluss von Bedeutung ist, oder ob sie in der pathogenetischen Kette, die zum Vollbild des thrombotischen arteriellen Verschlusses führt, schon früher eine wesentliche Rolle spielt, ist noch offen.

Der Pathologe Duguid kam zu der Auffassung, dass eine Wandthrombose am Anfang des arteriosklerotischen Geschehens stehe. Fibrinniederschläge auf Erosionen der Gefäßwand seien ein durchaus physiologischer, gleichsam reparatorischer Vorgang. Erst wenn die Thromben über ein physiologisches Mass hinaus gingen, engten sie das Lumen ein, würden organisiert und vom Endothel überzogen. Diese Theorie ist, wie viele andere, noch umstritten. Ausgehend von dieser Theorie kann man die Frage stellen, ob die als Noxen für die Entstehung der Gefässerkrankungen angeschuldigten Faktoren, die fibrinolytische Aktivität im Sinne einer Verengerung verändern. Es war deshalb naheliegend, den als die Erkrankung fördernden Risikofaktor „Rauchen“ einmal auf seinen Einfluss auf die fibrinolytische Aktivität zu untersuchen. Es besteht die Möglichkeit, das z. B. der Zigarettenrauch die Fibrinolyse beeinflusst. Um hierüber eine Aussage machen zu können, schlossen wir folgenden Versuch an.

Eigene Untersuchungen :

An Patienten mit obliterierenden Angiopathien der Extremitäten wurde vor und nach dem Rauchen die fibrinolytische Aktivität des Plasmas untersucht.

Methode :

Zur quantitativen Bestimmung der Fibrinolyse wurde die in der Medizinischen Poliklinik München ausgearbeitete Methode der „Papierfibrinolyse“ angewandt.

Verwendete Materialien :

- 1) Natriumzitrat 3,8 %-ig neutral - Klinikapotheke
- 2) Isotonische sterile NaCl - Lösung 0,9 %-ig pH 5,5-6
- 3) Veronalpuffer pH 7,3 Klinikapotheke
- 4) Aqua bidestillata
- 5) Streptokinase : Streptase (Behring) 5000 E pro Ampulle
- 6) Rinderfibrinogen (Behring): Ampullen zu 60 mg
- 7) Test-Thrombin (Behring): 60 NIH Einheiten pro Ampulle
- 8) Chromatography Paper : Whatman No I gerichtet 28,5 x 3,9 cm

- 9) Amidoschwarz 10 B (Bayer)
- 10) Elphorentfärber : 100 ml Eisessig + 900 ml Methanol (Klinikapotheke)
- 11) Elphor - Transparenzflüssigkeit - Klinikapotheke

Geräte :

- 1) Auswertegerät „Elphor Integrator“ und Vakuum-pumpe (Bender & Hobein)
- 2) Bechergläser 250 ml - weit
- 3) Objektträgerpinzetten
- 4) Hartgummirolle (Linolaufrückwalze) 203,5 Gramm schwer
- 5) Exiccator mit CaCl_2
- 6) Waschflasche 150 ml

Prinzip der Methode :

Zitratblut (1:10) wird zentrifugiert (10 min. bei 3000 rpm), das Plasma wird abgehebert, mit Puffer (pH 7,3) verdünnt und mit Streptase aktiviert. Dieses verdünnte und aktivierte Plasma wird dann mit Rinderfibrin, das in dünner Schicht an normales Elektrophoresepapier adsorbiert ist, auf seine fibrinolytische Aktivität untersucht. Die Anfärbung des so behandelten und in bestimmter Weise gewässerten und getrockneten Papiers mit Amidoschwarz und die anschließende photometrische Auswertung ermöglichen quantitative Aussagen über das gelöste Fibrin in Prozent zu machen.

Arbeitsgänge im Einzelnen:

- I) Herstellung der Fibrinpapierfolie
- II) Ansatz
- III) Auswertung

I) Herstellung der Fibrinpapierfolie :

Pinzip : Elphorpapierstreifen werden durch Fibrinogen- und anschließend durch Thrombinlösung gezogen, in der Absicht, eine für diesen Versuch verwertbare Fibrinpapierfolie zu erhalten. Zwischen beiden Vorgängen lässt man die Streifen lufttrocknen.

Ansetzen der Fibrinogenlösung und Verarbeitung :

Fibrinogen (Rinderfibrinogen Behring) wird in iso-

tonischer Kochsalzlösung bei 37 Grad im Wasserbad gelöst. (1 Röhrchen in 20 ml NaCl).
80 ml der 0,3 % igen Lösung reichen aus um etwa 25 Streifen zu präparieren. Man filtriert diese Lösung nach vollständigem Auflösen, um Parafinteilchen und kleinste ungelöste Fibrinogenteilchen zu entfernen.

Die Papierstreifen werden mit Zuhilfenahme von Pinzetten der Länge nach zweimal gleichmässig durch die Lösung gezogen, auf eine leicht schräg abstehende Glasscheibe gelegt und mit einer Hartgummirolle zweimal ausgewalzt. Dadurch wird die überstehende Flüssigkeit beseitigt und das Fibrinogen gleichmässig verteilt.

Die Streifen werden dann zum Lufttrocknen über leere Wasserwannen aufgespannt.

Ansetzen der Thrombinlösung und Verarbeitung :

Entsprechend der Fibrinogenmenge löst man Test-Thrombin (Behring), die Ampulle zu 60 NIH E in 6 ml aqua bidestillata und verfäht bei der Papierverarbeitung genau wie oben geschildert. Nach Trocknen der Streifen werden sie in einem Exsikkator, der CaCl₂ enthält, bei Zimmertemperatur aufbewahrt.

Ansatz :

Es werden jeweils Doppelbestimmungen gemacht.
1,5 ml Zitratplasma wird mit 15 ml Veronalpuffer (pH 7,5) verdünnt, anschliessend mit 1,5 ml Streptase aktiviert.

Durchführung:

Herstellung der Streptase - Lösung :

5 000 E Streptase werden in 5 ml isotonischer Kochsalzlösung gelöst. 1 ml wird mit 19 ml NaCl verdünnt, sodass die Stammlösung 50 E / ml enthält.

In jedes Becherglas pipetiert man 15 ml Veronalpuffer, 1,5 ml Plasma und 1,5 ml Streptaselösung. Nach Zusatz der Streptase werden 5 Minuten gewartet, damit die volle Aktivierung des fibrinolytischen Potentials stattfinden kann, während dessen schwenkt man die Bechergläser einige Male leicht zur besseren Durchmischung.

In jedem Ansatz kommt eine Fibrinpapierfolie (aus jedem Streifen gewinnt man 6 - 7 Einzelstücke je 3 cm), diese wird während der folgenden 15 Minuten zweimal gewendet. Das Papier ist von Plasma umspült, sodass die fibrinolytische Aktivität des Plasmas voll zur Geltung kommen kann.

Um eine Vergleichsmöglichkeit mit der ursprünglichen Fibrinmenge des einzelnen Streifen zu haben, gewinnt man von jedem Einzelstreifen einen Vollwert, das heisst, man bearbeitet jeweils eine Folie pro Streifen in nicht aktiviertem Mischplasma. Der Arbeitsvorgang ist sonst der gleiche.

Dieser Vorgang wird später als 0 % Lysekontrollwert bezeichnet.

Wässerung :

Zur Entfernung von Plasmaeiweiss, welches äusserlich an den Folien haftet, wird 15 Minuten in strömendem Wasserbad gespült. Die Fibrinfolien kommen anschliessend 22 Stunden in isotonische NaCl - Lösung. Getrocknet wird dann zwischen Zellstofflagen.

Färbung :

Die trockenen Fibrinpapierfolien werden 10 Minuten mit Amidoschwarz gefärbt, man wendet sie dabei des öfteren um und bewegt den Flüssigkeitsspiegel. Die Intensität der Färbung ist dem Fibringehalt des Papiers proportional.

Das Entfärben mit Elphorentfärber erfolgt in 9 Stufen zu je 10 Minuten, bis die Flüssigkeit klar bleibt. Es wird wieder zwischen Zellstoff getrocknet.

Da bei der späteren photometrischen Auswertung die Absorption des Papieres berücksichtigt werden muss, bestimmt man einen "Leerwert". Man färbt 20 unbehandelte Elphorpapierfolien, bestimmt eine Folie, die dem Mittelwert dieser 20 Stücke entspricht, und verwendet sie als "Dauerleerwert" = 100 %-iger Lysewert. Man legt ihn in Elphortransparentflüssigkeit unter Lichtabschluss und kann ihn über lange Zeit verwerten.

Photometrische Auswertung :

Die trockenen, gefärbten Papierfolien werden mit Elphortransparentflüssigkeit befeuchtet und 5 Minuten in ein Vakuum gebracht. Man ordnet die transpa-

renten Folien nach Streifen, bringt sie zwischen zwei Glasplatten und lässt sie das Elektrophoreseauswertegerät durchlaufen.

Für unsere Untersuchungen werteten wir 2 cm der 3 cm breiten Folie aus. Das entspricht 20 Teilstrichen auf der Skala des Apparates. Der jeweilige Planimeterwert wird sofort abgelesen.

Den Beweis der exakten Behandlung der Fibrinpapierfolie brachte die Extinktionskurve, die in etwa einer Geraden ähneln muss, sie wird automatisch auf Millimeterpapier aufgetragen.

Berechnung :

Der einmal bestimmte Leerwert (100 %-iger Lysekontrollwert) wird jeweils zur Empfindlichkeitseinstellung des Apparates verwendet und vom Planimeterwert (Lysewert) abgezogen. Um den noch vorhandenen Fibringehalt der Folien in Prozent ausdrücken zu können, setzt man ihn in Beziehung zum Vollwert (Fibrinwert), dessen Fibringehalt gleich 100 % ist.

Beispiel :

Lysewert	Leerwert	Fibrinwert (Vollwert)	Gehalt an Fibrin
6,25	- 1,60 = 4,65	13,95	33 %

Lysequote

77 %

in eine Formel gebracht :

$$100 - \frac{(\text{Lysewert} - \text{Leerwert}) \times 100}{(- \text{Fibrinwert} - \text{Leerwert})} = \text{Lysequote in Prozent}$$

Zur Berechnung der Fehlergrenze der Methode gingen wir von einem Mischplasma aus und arbeiteten mit Papierfolien aus 10 verschiedenen Streifen. Um den mittleren Fehler dieser Versuchsreihe zu finden, wurde das arithmetische Mittel ($\bar{x}$) gebildet, indem die Summe aller Einzelwerte (XI) durch deren Anzahl (n) dividiert wurde. Anschliessend wurde die Abweichung jedes einzelnen Wertes von diesem Mittelwert ($\bar{x} - \text{XI}$) quadriert und die Summe der Quadrate ($\sum (\bar{x} - \text{XI})^2$) wiederum durch die Anzahl der Einzelwerte dividiert. Die Wurzel aus diesem Ergebnis ergab den mittleren Fehler.

$$m. F. = \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N}}$$

Einzelwerte	Abweichungen	Quadrat der Abweichung
X	$X - \bar{X}$	
64 %	6,6	43,56
71 "	- 0,4	0,16
60 "	10,6	112,36
74 "	- 3,4	11,56
73 "	- 2,4	5,76
71 "	- 0,4	0,16
75 "	- 4,4	19,36
73 "	- 2,4	5,76
73 "	- 2,4	5,76
72 "	- 1,4	1,96

$$706 = \sum X \quad \sum (X - \bar{X})^2 = 206,40$$

$$\text{Mittelwert } \frac{\sum X}{N} = \frac{706}{10} = 70,6$$

$$m. F. = \pm \sqrt{\frac{\sum (X - \bar{X})^2}{N}} = \frac{206,4}{10} = \pm 4,5$$

Das Resultat der Messreihe :

$$70,6 \pm 4,5 \%$$

Bei dieser Versuchsreihe interessierte aber nicht der Absolutwert, (70,6 %) sondern lediglich die Fehlergrenze von ca. 4,5 % .

Untersuchung :

Bei 33 Patienten mit obliterierenden Gefäßprozessen der unteren Extremität wurde die Fibrinolyse nach einem Rauchversuch untersucht.

Als Fibrinolyse wird heute (Erwin Deutsch) die IV. Phase der Blutgerinnung bezeichnet, obwohl das Wort „Blutgerinnung“ eigentlich widersprechend ist. Das fibrinolytische Ferment, welches in einer inaktiven Vorstufe im Blut enthalten ist, bewirkt die Auflösung eines Gerinnsels.

Wir gingen von der Überlegung aus, dass bei Inhalation von Zigarettenrauch dieser in den Alveolen der Lunge in unmittelbare Berührung mit dem arteriellen

Blut kommt. Sollte nun durch das Rauchen eine Veränderung eintreten im Sinne einer Hemmung oder Förderung der Fibrinolyse, so muss nach der vorher beschriebenen Methode durch sofortige Blutentnahme dieses untersucht werden können, und falls möglich, Unterschiede im arteriellen Schenkel zu finden sein.

Dem Patienten wurde nüchtern je 20 ml Blut gleichzeitig aus der Beinarterie und Armvene entnommen. Danach inhalierte er eine filterlose Zigarette und unmittelbar nach dem letzten Zuge wurde sofort wieder Blut arteriell und venös abgenommen. Bei der Untersuchung dieser vier verschiedenen Entnahmen, mussten etwaige auftretende Differenzen den gewünschten Aufschluss geben. Diese Untersuchungen wurden, wie schon oben erwähnt, bei 33 Patienten durchgeführt und ergaben folgende Werte :

A I = arterielles Blut vor dem Rauchversuch
A II = arterielles Blut nach dem Rauchversuch

V I = venöses Blut vor dem Rauchversuch
V II = venöses Blut nach dem Rauchversuch

Patient Nr. 1)	A I = 42 % Lyse	V I = 53 % Lyse
	A II = 50 % "	V II = 50 % "
2)	A I = 47 % "	V I = 32 % "
	A II = 38 % "	V II = 35 % "
3)	A I = 74 % "	
	A II = 76 % "	
4)	A I = 58 % "	V I = 61 % "
	A II = 56 % "	V II = 66 % "
5)	A I = 74 % "	V I = 75 % "
	A II = 79 % "	V II = 77 % "
6)	A I = 87 % "	V I = 74 % "
	A II = 69 % "	V II = 77 % "
7)	A I = 78 % "	V I = 79 % "
	A II = 74 % "	V II = 69 % "
8)	A I = 86 % "	V I = 86 % "
	A II = 87 % "	V II = 81 % "

9)	A I = 81 %	Lyse	V I = 85 %	Lyse
	A II = 84 %	"	V II = 82 %	"
10)	A I = 64 %	"	V I = 70 %	"
	A II = 65 %	"	V II = 68 %	"
11)	A I = 41 %	"	V I = 38 %	"
	A II = 38 %	"	V II = 44 %	"
12)	A I = 38 %	"	V I = 40 %	"
	A II = 42 %	"	V II = 37 %	"
13)	A I = 65 %	"	V I = 43 %	"
	A II = 65 %	"	V II = 68 %	"
14)	A I = 79 %	"		
	A II = 77 %	"		
15)	A I = 50 %	"		
	A II = 39 %	"		
16)	A I = 83 %	"		
	A II = 77 %	"		
17)	A I = 74 %	"	V I = 79 %	Lyse
	A II = 76 %	"	V II = 78 %	"
18)	A I = 46 %	"	V I = 46 %	"
	A II = 45 %	"	V II = 48 %	"
19)	A I = 54 %	"	V I = 51 %	"
	A II = 52 %	"	V II = 50 %	"
20)	A I = 47 %	"	V I = 53 %	"
	A II = 63 %	"	V II = 49 %	"
21)	A I = 76 %	"	V I = 76 %	"
	A II = 82 %	"	V II = 76 %	"
22)	A I = 90 %	"	V I = 94 %	"
	A II = 91 %	"	V II = 93 %	"
23)	A I = 86 %	"	V I = 93 %	"
	A II = 88 %	"	V II = 87 %	"
24)	A I = 88 %	"	V I = 92 %	"
	A II = 86 %	"	V II = 90 %	"

25)	A	I = 96 %	Lyse	V	I = 94 %	Lyse
	A	II = 94 %	"	V	II = 92 %	"
26)	A	I = 92 %	"			
	A	II = 85 %	"			
27)	A	I = 92 %	"	V	I = 89 %	"
	A	II = 89 %	"	V	II = 95 %	"
28)	A	I = 79 %	"	V	I = 73 %	"
	A	II = 73 %	"	V	II = 64 %	"
29)	A	I = 64 %	"	V	I = 68 %	"
	A	II = 62 %	"	V	II = 74 %	"
30)	A	I = 36 %	"	V	I = 37 %	"
	A	II = 35 %	"	V	II = 43 %	"
31)	A	I = 83 %	"	V	I = 85 %	"
	A	II = 32 %	"	V	II = 85 %	"
32)	A	I = 76 %	"	V	I = 84 %	"
33)	A	I = 87 %	"	V	I = 65 %	"
	A	II = 74 %	"	V	II = 84 %	"

Ausser dieser Untersuchung an Patienten wurde zur Kontrolle, ob bei massiven Einwirkungen von Zigarettenrauch auf Plasma Veränderungen auftreten, das Blut von zehn gesunden Studenten nach folgender Vorbehandlung untersucht.

Das Plasma wurde einmal unbehandelt untersucht, einmal nach Durchleiten von Luft und schliesslich nach Durchleiten von Rauch. Das Durchleiten von Luft geschah deshalb, um die Einwirkung der Luft, die sich beim Rauchversuch nicht ausschliessen lässt, zu kontrollieren.

Versuch :

Von 60 ml Blut wurde das Plasma (ca. 25 ml) für die drei Proben geteilt. Das Durchleiten der Luft, sowie des Rauches, geschah nach folgender Anordnung :

9 ml Plasma wurden in eine Waschflasche (150 ml) pipetiert und bei entsprechendem Druck 10 Minuten lang Luft, bzw. der Rauch einer Zigarette mittels einer Wasserstrahlpumpe hindurchgesaugt.

Alle diese Proben wurden nach der geschilderten Methode auf ihre fibrinolytische Aktivität untersucht. Es ergaben sich folgende Werte :

Untersuchungsperson

Nr.	1) Normales Plasma		Nach Durchleiten von Luft		Nach Durchleiten von Rauch
Nr. 1	75 %	Lyse	75 %	Lyse	77 % Lyse
Nr. 2	60 %	"	67 %	"	75 % "
Nr. 3	61 %	"	62 %	"	63 % "
Nr. 4	67 %	"	67 %	"	71 % "
Nr. 5	21 %	"	29 %	"	19 % "
Nr. 6	65 %	"	68 %	"	66 % "
Nr. 7	72 %	"	71 %	"	68 % "
Nr. 8	80 %	"	80 %	"	79 % "
Nr. 9	78 %	"	77 %	"	75 % "
Nr. 10	70 %	"	72 %	"	72 % "

Diskussion der Ergebnisse :

Dieser Arbeit lag die Vermutung zu Grunde, dass durch das Inhalieren des Tabakrauches Veränderungen der Fibrinolyse im Blut stattfinden könnte. Unter der Voraussetzung, dass diese Vermutung zutrifft, liegt es nahe, eine Verringerung der fibrinolytischen Aktivität, vor allem vom arteriellen Schenkel vor dem Inhalieren, zum arteriellen Schenkel nach dem Inhalieren anzunehmen. Wir gingen von der Überlegung aus, dass, falls der Zigarettenrauch einen Einfluss auf das fibrinolytische Geschehen hat, er in der Lunge ja in unmittelbarem Kontakt mit dem arteriellen Blut kommt.

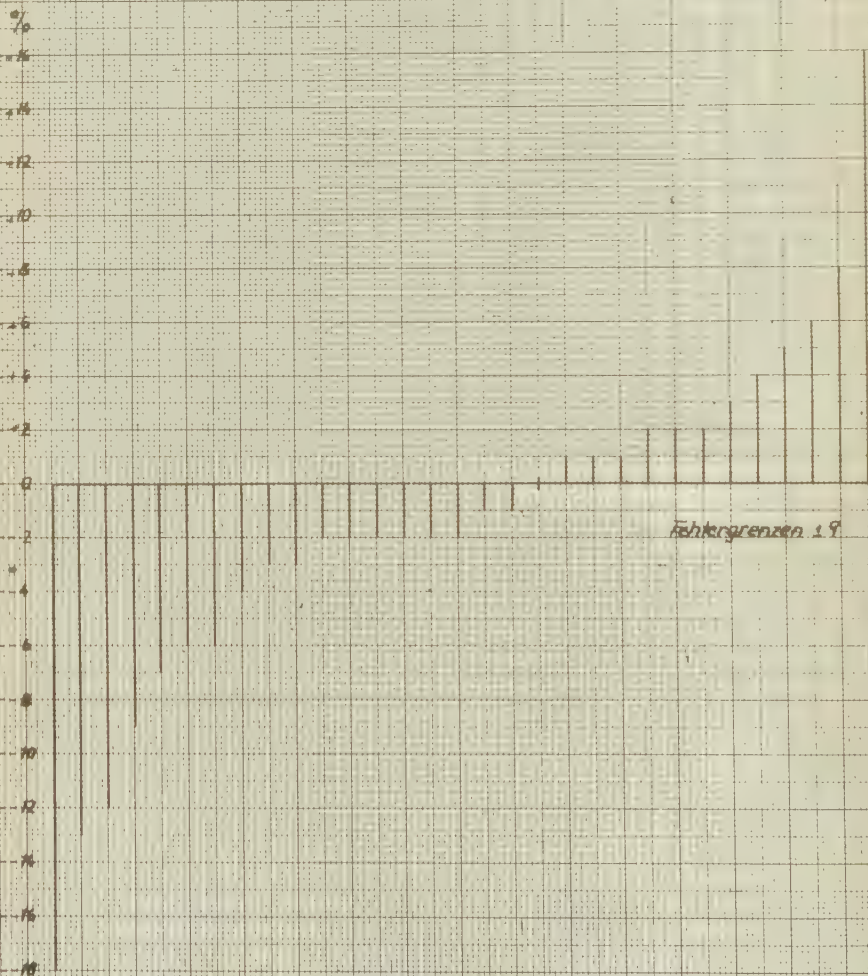
Lysendifferenz des arteriellen Blutes vor und nach dem Rauchversuch :

Es seien zunächst die Werte betrachtet. Die absoluten Lysewerte sind von Patient zu Patient sehr verschieden. Eine Tatsache, die auch bei Versuchsreihen an Patienten ohne Obliterationen beobachtet wurde. Deshalb ist es nur sinnvoll, die Differenz der Werte vor und nach dem Rauchen zu betrachten. Dabei bezeichne ich diejenigen Differenzen als negativ, bei denen sich nach dem Rauchen eine niedrigere Lyse ergibt, und umgekehrt diejenigen als positiv, bei denen nach dem Rauchen eine höhere Lyse zu beobachten ist. 60 % der Werte sind negativ, 40 % positiv. Der Grösse nach geordnet und graphisch dargestellt ergibt die Summe der Werte ein leichtes Übergewicht zur negativen Seite.

Tabelle I

Patient	Lysendifferenz	Patient	Lysendifferenz
Nr. 13	o	Nr. 30	- 1
Nr. 22	+ 1	Nr. 18	- 1
Nr. 8	+ 1	Nr. 4	- 2
Nr. 10	+ 1	Nr. 14	- 2
Nr. 3	+ 2	Nr. 19	- 2
Nr. 17	+ 2	Nr. 24	- 2
Nr. 23	+ 2	Nr. 25	- 2
Nr. 9	+ 3	Nr. 29	- 2
Nr. 12	+ 4	Nr. 11	- 3
Nr. 5	+ 5	Nr. 27	- 3
Nr. 21	+ 6	Nr. 7	- 4
Nr. 1	+ 8	Nr. 28	- 6
Nr. 20	+ 16	Nr. 16	- 6
		Nr. 26	- 7
		Nr. 2	- 9
		Nr. 15	- 11
		Nr. 33	- 13
		Nr. 6	- 18

Lysendifferenz des arteriellen Blutes vor und nach dem Rauchversuch (der Größe nach geordnet)



Lysendifferenz des venösen Blutes vor und nach dem Rauchversuch.

Parallel zur Lysendifferenz A I und A II sei der Vollständigkeitshalber auch die Differenz der Lyse im venösen Schenkel angeführt. Hier wäre grundsätzlich ein ähnliches Ergebnis zu erwarten. Allenfalls könnte man sich vorstellen, dass durch Veränderungen, denen das Blut im Kreislauf unterworfen ist, eine Normalisierung der Lyse eintritt und also die Werte weniger zum Negativen hin neigen. Bis zu einem gewissen Grade ist dieses auch der Fall. 52 % der Werte sind negativ, 41 % positiv. die übrigen sind Nullwerte.

Tabelle II

Patient	Lysendifferenz	Patient	Lysendifferenz
Nr. 21	o	Nr. 17	- 1
Nr. 31	o	Nr. 19	- 1
Nr. 5	+ 2	Nr. 22	- 1
Nr. 18	+ 2	Nr. 10	- 2
Nr. 6	+ 3	Nr. 24	- 2
Nr. 20	+ 3	Nr. 25	- 2
Nr. 4	+ 5	Nr. 12	- 3
Nr. 11	+ 6	Nr. 1	- 3
Nr. 27	+ 6	Nr. 9	- 3
Nr. 29	+ 6	Nr. 2	- 4
Nr. 30	+ 6	Nr. 8	- 5
Nr. 33	+ 19	Nr. 23	- 6
Nr. 13	+ 25	Nr. 28	- 9
		Nr. 7	- 10

Lyse *differenz* *des* *venösen* *Blutes* *vor* *und* *nach* *dem* *Rauchversuch*

(der Größe nach geordnet)

4%

+2%

+22%

+20%

+18%

+16%

+14%

+12%

+10%

+8%

+6%

+4%

+2%

0

-2%

-4%

-6%

-8%

-10%

Fehlergrenzen ± 9%

Patient Nr.

7 20 23.8 20 9 1 12 25 26 10 22 19 17 31 21 5 10 6 2 4 11 27 29 30 33 13

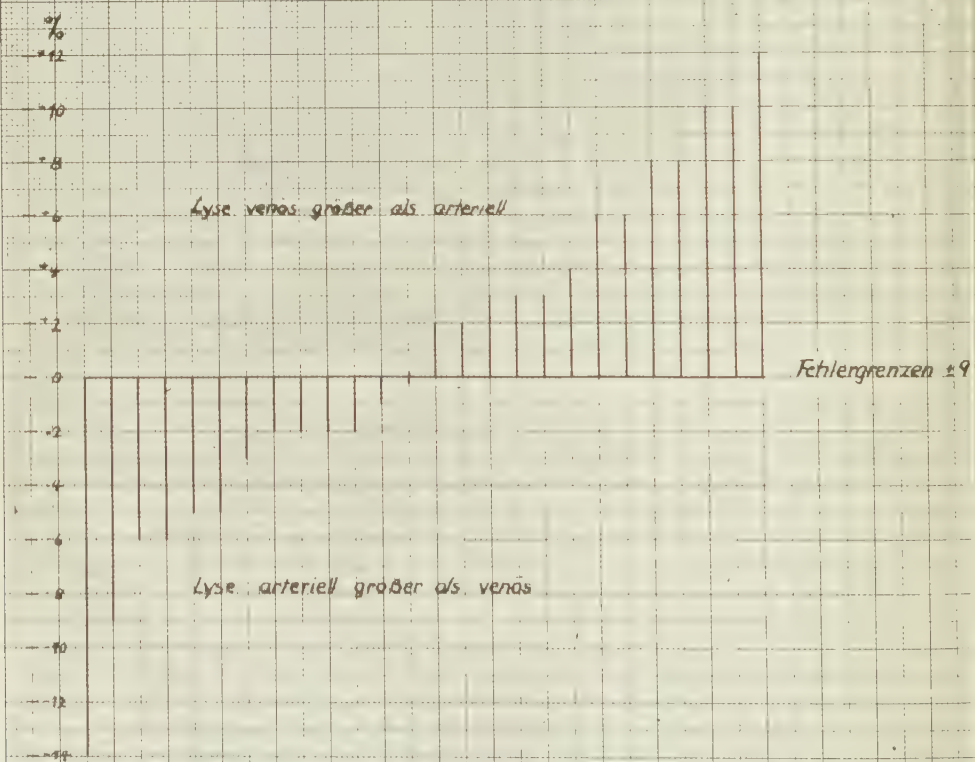
Lysendifferenz arteriell - venös nach dem Rauchen.

Wie schon im vorigen Abschnitt angedeutet, könnte man, wieder unter der Voraussetzung, dass eine Veränderung der fibrinolytischen Aktivität stattfindet, von den A II - Werten zu den V II - Werten infolge von Veränderungen im Kreislauf eine Normalisierung der Lyse erwarten. In der folgenden Tabelle sind die entsprechenden Differenzen aufgeführt, wobei als positive Werte diejenigen Differenzen gelten, bei denen V II grösser ist als A II. Eine deutliche Tendenz nach einer Richtung ist allerdings nicht festzustellen. 46 % der Werte sind negativ, 56 % sind positiv, der Rest liegt bei Null.

Tabelle III

Patient	Lysendifferenz	Patient	Lysendifferenz
Nr. 1	0	Nr. 23	- 1
Nr. 22	+ 2	Nr. 25	- 2
Nr. 17	+ 2	Nr. 5	- 2
Nr. 18	+ 2	Nr. 19	- 2
Nr. 10	+ 3	Nr. 9	- 2
Nr. 13	+ 3	Nr. 2	- 3
Nr. 24	+ 4	Nr. 12	- 5
Nr. 11	+ 6	Nr. 7	- 5
Nr. 27	+ 6	Nr. 8	- 6
Nr. 6	+ 8	Nr. 21	- 6
Nr. 30	+ 8	Nr. 28	- 9
Nr. 4	+ 10	Nr. 20	- 14
Nr. 33	+ 10		
Nr. 29	+ 12		
Nr. 31	+ 53		

Lysedifferenz arteriell - venös nach dem Rauchen



Patient No.

20 25 21 8 7 12 2 9 18 5 25 23 1 22 17 18 10 13 26 11 27 6 30 4 33 29

Differenz der Lysendifferenzen arteriell - venös.

Ein ähnliches Bild ergibt sich, wenn man statt der Differenzen A II, V II die Differenz (V II - V I) - (A II - A I), also die Werte der Tabelle II von den Werten der Tabelle I abzieht. Bei Tabelle II deutete sich eine geringe Verminderung der Lysendifferenzen gegenüber Tabelle I an. Diese Verringerung müsste bei der Zusammenstellung in Tabelle IV deutlich werden, falls sie wesentlich ist. Aber auch hier ist nur ein geringes Übergewicht der negativen Werte festzustellen, während zu einer klaren Aussage fast alle Werte negativ sein müssten.

Tabelle IV

Patient	Differenz der Lysendifferenzen	Patient	Differenz der Lysendifferenzen
Nr. 24	0	Nr. 19	- 1
Nr. 25	0	Nr. 22	- 2
Nr. 18	+ 3	Nr. 28	- 3
Nr. 4	+ 7	Nr. 17	- 3
Nr. 30	+ 7	Nr. 5	- 3
Nr. 29	+ 8	Nr. 10	- 3
Nr. 11	+ 9	Nr. 21	- 6
Nr. 27	+ 9	Nr. 7	- 6
Nr. 2	+ 12	Nr. 8	- 6
Nr. 6	+ 21	Nr. 9	- 6
Nr. 13	+ 25	Nr. 12	- 7
Nr. 33	+ 32	Nr. 23	- 8
		Nr. 1	- 11
		Nr. 20	- 20

Differenz der Lysendifferenzen

arteriell — venös

%

+30

+25

+20

+15

+10

+5

0

-5

-10

-15

-20

Lysendifferenz venös größer
als arteriell

Fehlengrenzen ± 10

Lysendifferenz arteriell größer als venös

Patient Nr.

20 1 23 12 9 8 7 21 10 5 17 28 22 19 24 25 3 4 30 29 11 27 2 6 13 32

Tabelle V

Prozentuale Anteile der negativen und positiven
Werte der Tabelle I - IV .

Tabelle I	Tabelle II	Tabelle III	Tabelle IV
60 % neg.	52 % neg.	46 % neg.	54 % neg.
40 % pos.	41 % pos.	50 % pos.	39 % pos.

Die vier aufgeführten Tabellen bringen keinen Beweis für die anfangs aufgestellten Vermutungen. Zwar ist aus Tabelle I zu ersehen, dass nach dem Rauchen etwas häufiger niedrigere Lysewerte gefunden worden sind als höhere, aber theoretisch dürften, wenn unsere Hypothese richtig wäre, gar keine höheren Lysewerte auftreten. Jedenfalls gibt ein Verhältnis von 60 zu 40 keinen Beweis, zumal 87 % der Werte innerhalb der Fehlergrenze der Methode liegen.

Noch ausgeglichener ist das Bild in Tabelle II, wo das Verhältnis 52 zu 41, und 89 % der Werte innerhalb der Fehlergrenze liegen. Nicht anders ist es bei Tabelle III und IV.

Aus all diesen Werten lässt sich aber ersehen, dass wahrscheinlich die auftretenden Differenzen von anderen mit dem Rauchen in Zusammenhang stehenden Faktoren abhängen. Ein Einfluss des Tabakrauches auf die fibrinolytische Aktivität des Blutes ist jedenfalls auf Grund dieser Untersuchungen nicht nachzuweisen.

Lysendifferenz vor und nach Durchblasen von Rauch.

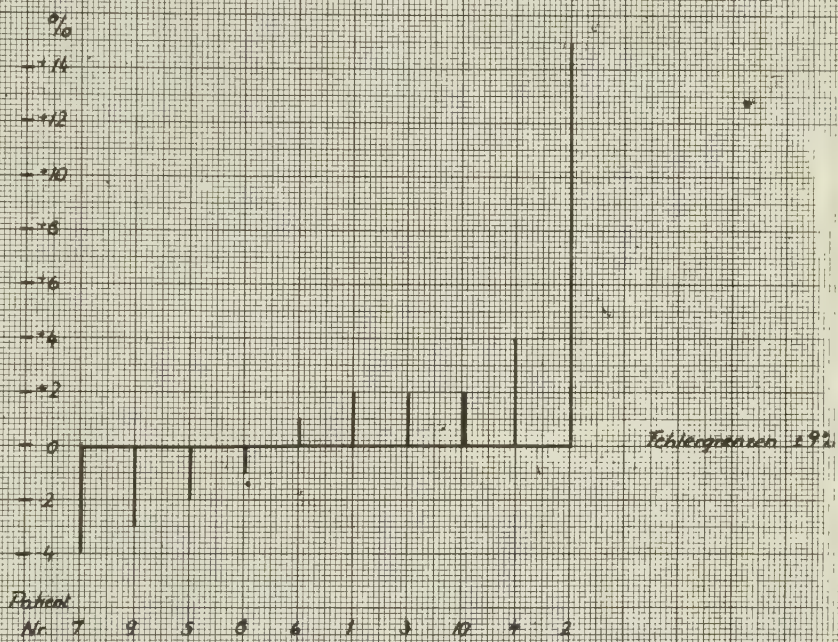
Nun könnte bei dem Rauchversuch am Patienten der Effekt zu klein sein und deshalb die Ergebnisse innerhalb der Fehlergrenze liegen. Sollte aber unsere Hypothese trotzdem richtig sein, dann müsste sich wenigstens bei so intensiver Einwirkung von Tabakrauch auf das Plasma, wie im zweiten Versuch (in der zweiten Versuchsreihe) durchgeführt wurde, eine eindeutige Veränderung der Lyse zeigen. Bei den Proben von zehn gesunden Versuchspersonen ergaben sich folgende Werte :

Tabelle VI

Plasma	Lysendifferenz	Plasma	Lysendifferenz
Nr. 6	+ 1	Nr. 8	- 1
Nr. 1	+ 2	Nr. 5	- 2
Nr. 3	+ 2	Nr. 9	- 3
Nr. 10	+ 2	Nr. 7	- 4
Nr. 4	+ 4		
Nr. 2	+ 15		

Es lagen 40 % der Werte im negativen Bereich und 60 % im positiven. Aber wiederum war die Differenz der Werte so gering, dass alle, bis auf einen, innerhalb der Fehlergrenze lagen. Es ist also selbst bei dieser intensiven Einwirkung von Tabakrauch auf das Plasma keine Veränderung der Lyse nachzuweisen.

Lysendifferenz vor und nach Durchblasen von Rauch



Das wird noch bestätigt, wenn man zum Vergleich Tabelle VII betrachtet. Es ergibt sich beim Durchblasen mit Rauch fast das gleiche Bild wie beim Durchblasen mit Luft, obwohl beim letzteren ja gar kein Rauch beteiligt war. Auch lässt sich daraus nicht schliessen, dass etwa die Luft in dieser Versuchsanordnung eine Wirkung gehabt hätte, denn dieses Mal liegen sogar alle Werte innerhalb der Fehlergrenze der Methode.

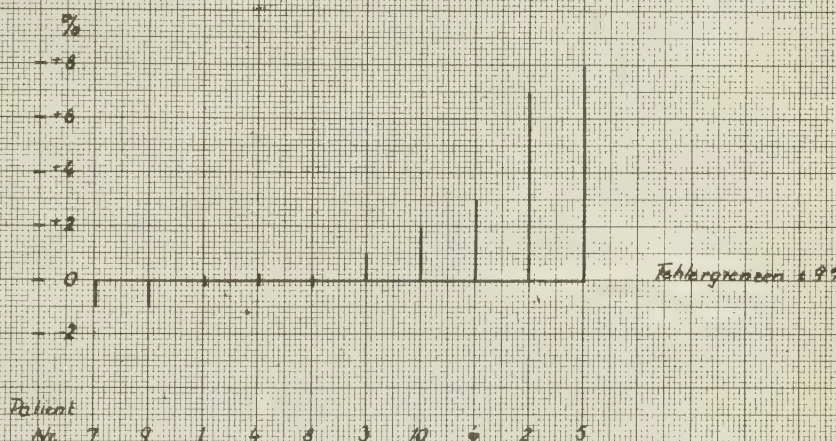
Es lässt sich also selbst bei massiver Einwirkung von Tabakrauch auf Blutplasma keine Veränderung nachweisen.

Tabelle VII

Lysendifferenz vor und nach Durchblasen von Luft.

Plasma	Lysendifferenz	Plasma	Lysendifferenz
Nr. 3	+ 1	Nr. 8	0
Nr. 10	+ 2	Nr. 1	0
Nr. 6	+ 3	Nr. 4	0
Nr. 2	+ 7	Nr. 7	- 1
Nr. 5	+ 8	Nr. 9	- 1

Lysendifferenz vor und nach Durchblasen von Luft



Zusammenfassung :

- 1) Es wurde versucht, ob und in welcher Weise Tabakrauch eine Veränderung der fibrinolytischen Aktivität bewirkt.
- 2) Dieses geschah bei Patienten mit gesicherten obliterierenden Gefässerkrankungen. Das Plasma wurde sowohl arteriell wie venös, vor und nach Inhalation von Zigarettenrauch untersucht.
- 3) Es wurde ferner die direkte Einwirkung von Rauch auf Blutplasma geprüft (in vitro).
- 4) Die fibrinolytische Aktivität wurde mit Hilfe der "Papierfibrinolyse" (entwickelt in der Medizinischen Poliklinik München - von Scholle standartisiert) untersucht.
- 5) Bei der Untersuchung von Patientenplasma (siehe 2) traten geringfügige Veränderungen der fibrinolytischen Aktivität auf, die aber fast ausschliesslich innerhalb der Fehlergrenze der Methode lagen und auch keine bestimmte Richtung erkennen liessen.
- 6) Beim "in vitro - Versuch" war ebenfalls keine eindeutige Veränderung der Lysewerte festzustellen.
- 7) Ein Einfluss des Tabakrauches auf die fibrinolytische Aktivität des Blutes ist nicht nachzuweisen.

Schrifttum :

- Duguid, J. B. : Thrombosis as factor in pathogenesis aortic atherosclerosis. J. Path. Bact. 60, 265 (1948)
- Hess, H. : Die obliterierenden Gefässerkrankungen, 1959 Urban + Schwarzenberg. München - Berlin
- Paterson, J. C.
Cornish, B. R.
und Armstrong,
E. C. : Circulation 13, 224 (1956)
- Rodbard : III Intern. Angiologenkongress, San Remo 1958
- Ratschow, M. : Die peripheren Durchblutungsstörungen. Dresden - Leipzig 1953
- Ratschow, M. : Die problematische Ätiologie der Angiopathien, Münch. med. Wschr. 510 (1954)
- Schettler, G. : Fettstoffwechselveränderungen bei Arteriosklerose Hdb. d. Inn. Med. Bd. 7,2. Teil Berlin - Göttingen - Heidelberg 1955
- Scholle, E. : Zur Methodik der Fibrinolyse - bestimmung, speziell der Papierfibrinolyse. München 1964
- Windhaus : Zschr. Phys. Chem. 67, H. 2 (1910)

Herrn Professor Dr. med. Hans H e s s
danke ich aufrichtig für die Überlassung
des Themas und seine stets freundlich ge-
währten Ratschläge bei der Abfassung der
Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. Walter S e i t z
danke ich für die freundlich gewährte Mög-
lichkeit, in seiner Klinik arbeiten zu dür-
fen, und für die Übernahme des Korreferates.

LEBENS LAUF

Am 19. 7. 1938 wurde ich in Wiesenthal (Schlesien) als zweites Kind des Diplomkaufmannes und Landwirtes Hans - Joachim L e w a l d und seiner Ehefrau Susanne Lewald, geb. Edlinger, geboren.

Im Frühjahr 1945 flüchtete meine Mutter mit mir, meinem Bruder und meiner jüngeren Schwester nach Halfing in Bayern, wo ich die zweite Klasse der Volksschule besuchte.

Im Frühjahr 1946 zogen wir nach Erpel am Rhein, dort stand noch das Haus meiner Urgrossmutter. Ich besuchte 1949 das Lyceum St.-Joseph in Honnef, wechselte 1952 auf das Mädchengymnasium nach Königswinter über und verliess es im März 1958 mit dem Zeugnis der Reife.

Das Medizinstudium begann ich im Sommer 1958 in Bonn, machte dort im März 1959 das Vorphysikum und im Oktober 1960 das Physikum. Während des dritten vorklinischen Semesters studierte ich in Freiburg im Breisgau. Im Winter 1960 / 61 studierte ich in Wien, im Sommer 1961 bis Winter 1962 in Kiel. Vom Sommer 1962 bis Sommer 1963 in München. Mein medizinisches Staatsexamen bestand ich am 4. März 1964 in München.

Seit Oktober 1964 bin ich Medizinalassistentin an der Chirurgischen Abteilung des St.-Josef-Hospitals in Duisburg - Laar.

